

# Nota Técnica 86685

Data de conclusão: 26/07/2022 16:34:41

## Paciente

---

**Idade:** 62 anos

**Sexo:** Feminino

**Cidade:** Esteio/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** Justiça Federal

**Vara/Serventia:** 2ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 86685

---

**CID:** C43.8 - Melanoma maligno invasivo da pele

**Diagnóstico:** Melanoma maligno invasivo da pele

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** laudo médico

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** PEMBROLIZUMABE

**Via de administração:** EV

**Posologia:** pembrolizumabe 400mg endovenoso a cada 6 semanas por 1 ano.

**Uso contínuo?** -

**Duração do tratamento:** 1 ano(s)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não sabe

**Oncológico?** Sim

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** segundo DDT, está disponível no SUS o uso de doses intermediárias de interferon como quimioterapia adjuvante do melanoma cutâneo em estágio III (3,6).

**Existe Genérico?** Não

**Existe Similar?** Não

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Laboratório:** -

**Marca Comercial:** -

**Apresentação:** -

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 12.911,04

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Dose Diária Recomendada:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

## Evidências e resultados esperados

---

### Tecnologia: PEMBROLIZUMABE

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O pembrolizumabe é um anticorpo monoclonal, que é um tipo de proteína concebida para reconhecer e ligar-se a uma estrutura específica (chamada antígeno), que se encontra em determinadas células do organismo. O pembrolizumabe bloqueia a ligação entre PDL-1 (programmed cell death 1) e seus ligantes, ativando linfócitos T citotóxicos e melhorando a imunidade antitumoral (7). Por esse motivo, juntamente com o fármaco nivolumabe, é denominado anti-PD-1.

O estudo pivotal desse cenário clínico é o ensaio clínico randomizado EORTC 1325-MG / KEYNOTE-054 (8). Nele, pacientes com melanoma estágio III completamente ressecado foram designados aleatoriamente para receber 200 mg de pembrolizumabe (514 pacientes) ou placebo (505 pacientes) por via intravenosa a cada 3 semanas, para um total de 18 doses (aproximadamente 1 ano) ou até que ocorresse recorrência da doença ou efeitos tóxicos inaceitáveis. Resultados preliminares foram publicados em 2018 (9): após um acompanhamento mediano de 15 meses, pembrolizumabe foi associado a uma sobrevida livre de recorrência significativamente mais longa do que o placebo na população geral: taxa de 1 ano de sobrevida livre de recorrência de 75,4% (intervalo de confiança (IC) de 95% 71,3 a 78,9) versus 61,0% (IC95% 56,5 a 65,1) com hazard ratio (HR) para recorrência ou morte de 0,57 (IC95% de 0,43 a 0,74).

Resultados finais para um dos desfechos secundários de eficácia (sobrevida livre de metástases à distância) e uma atualização dos resultados de sobrevida livre de recorrência foram recentemente publicados, em abril de 2021 (10): após seguimento de 3,5 anos, a sobrevida livre de recorrência permaneceu maior no grupo pembrolizumabe (59,8%; IC95% 55,3 a 64,1) do que no grupo placebo (41,4%; IC95% 37,0 a 45,8), HR de 0,59 (IC95% 0,49 a 0,70). Ainda, em um acompanhamento médio geral de 42,3 meses (intervalo interquartil 40,5 a 45,9), a sobrevida livre de metástases à distância foi maior no grupo de pembrolizumabe do que no grupo de placebo: 65,3% (IC95% 60,9 a 69,5) versus 49,4% (IC95% 44,8 a 53,8), HR 0,60 (IC95% 0,49 a 0,73). O seguimento do estudo será mantido para avaliar o desfecho de sobrevida global.

Ao se considerar o tratamento de melanoma em estágio II, o estudo principal a ser considerado passa a ser o KEYNOTE-716, cujos dados da segunda análise interina pré-planejada foram recém publicados (11). Trata-se de estudo de fase 3, duplo-cego, randomizado, controlado por placebo, que recrutou pacientes com 12 anos ou mais com melanoma recém-diagnosticado e completamente ressecado em estágio IIB ou IIC (estágio TNM T3b ou T4 com biópsia de linfonodo sentinela negativo). Um total de 976 pacientes foram aleatoriamente designados para pembrolizumabe ou placebo; no momento da segunda análise interina (acompanhamento médio de 20,9 meses), 72 (15%) pacientes no grupo pembrolizumabe e 115 (24%) no grupo placebo tiveram o desfecho composto de uma primeira recorrência ou morte (HR 0,61, IC95% 0,45 a 0,82). A sobrevida livre de recorrência mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos nesse período.

O imunobiológico pembrolizumabe é produzido pela empresa Merck Sharp & Dohme Farmacêutica LTDA sob o nome comercial Keytruda®, comercializado no Brasil pela Organon Farmacêutica LTDA na forma farmacêutica de solução injetável para infusão intravenosa em frasco de 100 mg/4mL. Com base em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em abril de 2022 e na prescrição médica anexada ao processo, foi elaborada a tabela acima com o

custo do medicamento para um ano de tratamento.

Não estão disponíveis análises econômicas para o uso do pembrolizumabe no tratamento do melanoma em estágio II.

O NICE, do sistema público de saúde britânico, avaliou a incorporação do pembrolizumabe para tratamento adjuvante de melanoma ressecado com alto risco de recorrência (estágio III) em 2018, após publicação inicial do ECR previamente descrito. Naquele momento a comissão responsável julgou que o fármaco não deveria ser recomendado como de uso rotineiro no sistema público, afirmando que os dados de eficácia eram muito imaturos para extrapolação sobre longo prazo; foi observado, na modelagem econômica, que apenas 1% do total de QALYs ganho provinha de dados reais do ensaio clínico. Assim, considerando os dados muito limitados de sobrevida global e livre de metástases à distância, o comitê concordou que a RCEI para pembrolizumabe em comparação com a vigilância de rotina era muito incerta. Cabe considerar também que as razões de custo-efetividade incrementais estimadas, embora estejam descritas como dentro de limiares aceitáveis de disposição a pagar, não foram publicadas devido a acordo comercial sigiloso (12).

O CADTH, do sistema canadense, avaliou em 2019 o uso de pembrolizumabe como tratamento adjuvante de pacientes com melanoma em estágio III após a ressecção linfonodal (13). O comitê entendeu que haveria benefício clínico do uso da terapêutica, com aumento de sobrevida livre de recidiva em comparação com tratamento usual (observação e seguimento). No entanto, considerando a incerteza de benefício em sobrevida global, o comitê considerou que pembrolizumabe não seria custo-efetivo no preço proposto, e ainda que haveria dificuldade de implementação do uso da tecnologia devido ao elevado impacto orçamentário (com alto custo por paciente). Dessa forma, a decisão final do comitê foi de incorporação de tecnologia apenas mediante redução de preço que melhorasse o perfil de custo-efetividade do fármaco.

Não existem análises econômicas conduzidas para o cenário clínico em tela no contexto nacional. Existe parecer da CONITEC, divulgado em julho de 2020, sobre o uso de pembrolizumabe no tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático (5). Nesse relatório, estimou-se, o ICER do pembrolizumabe, comparado à dacarbazina, em R\$ 231.326,69 por QALY, o que representa um valor equivalente a 4,96 PIB per capita, e estimou-se o impacto orçamentário acumulado em cinco anos em R\$ 1.357.399.172,00. Os valores mensais da medicação deveriam ser reduzidos de R\$ 19.690,02 para R\$ 4.300 ou para R\$ 12.000 para alcançar os limiares de 1 ou de 3 PIB per capita, respectivamente.

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** aumento de sobrevida livre de recorrência e sobrevida livre de metástases.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não avaliada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** PEMBROLIZUMABE

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências que sustentam o uso de pembrolizumabe no tratamento do melanoma em estágio II ainda são preliminares; embora resultados iniciais apontem para menor incidência de recorrência, não é possível ainda estimar magnitude da diferença em sobrevida livre de recorrência, e não há dados sobre desfechos de sobrevida global.

Embora existam evidências iniciais de efetividade do pembrolizumabe no tratamento adjuvante de melanoma cutâneo estágio III na sobrevida livre de progressão e livre de metástases, ainda se desconhece o impacto dessa terapêutica na sobrevida global de pacientes nesse contexto clínico. Ainda, baseado em análises internacionais e análises nacionais para outro contexto clínico, é possível afirmar que a tecnologia provavelmente apresenta perfil desfavorável de custo-efetividade, além de apresentar alto impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, o que pode acarretar prejuízo indireto à população assistida pelo SUS.

**Há evidências científicas? Sim**

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não**

**Referências bibliográficas:**

1. [Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)
2. Susan S. Melanoma: Clinical features and diagnosis. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. This topic last updated: Feb 22, 2021..
3. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Melanoma Maligno Cutâneo. [Internet]. 2013 . Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Melanoma-Maligno-Cutaneo.pdf>
4. [Korn EL, Liu P-Y, Lee SJ, Chapman J-AW, Niedzwiecki D, Suman VJ, et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials in metastatic stage IV melanoma to determine progression-free and overall survival benchmarks for future phase II trials. J Clin Oncol. 2008;26\(4\):527–34.](#)
5. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático [Internet]Terapia-alvo (vemurafenibe, dabrafenibe, cobimetinibe, trametinibe) e imunoterapia (ipilimumabe, nivolumabe, pembrolizumabe) para o tratamento de primeira linha do melanoma avançado não-cirúrgico e metastático. Relatório número 541, 06/2020 . Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio\\_541\\_TerapiaAlvo\\_Melanoma\\_Final\\_2020.pdf](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2020/Relatorio_541_TerapiaAlvo_Melanoma_Final_2020.pdf)
6. Ministério da Saúde. Portaria SAS/MS no 357, de 8 de abril de 2013: Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. [Internet]. Brasília – DF; 2014. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos\\_clinicos\\_diretrizes\\_therapeuticas\\_oncologia.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_therapeuticas_oncologia.pdf)
7. Flynn JP, Gerriets V. Pembrolizumab. [Updated 2021 Jul 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546616/>
8. ClinicalTrials.gov identifier (NCT number): NCT02362594, available at <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02362594>

9. Eggermont, Alexander M M et al. "Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma." The New England journal of medicine vol. 378,19 (2018): 1789-1801. doi:10.1056/NEJMoa1802357
10. Eggermont, Alexander M M et al. "Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial." The Lancet. Oncology vol. 22,5 (2021): 643-654. doi:10.1016/S1470-2045(21)00065-6
11. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, de la Cruz Merino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Haydon A, Dummer R, Grob JJ, Robert C, Carlino MS, Mohr P, Poklepovic A, Sondak VK, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Diede SJ, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Mar 31:S0140-6736(22)00562-1. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub ahead of print. PMID: 35367007.
12. NICE. Pembrolizumab for adjuvant treatment of resected melanoma with high risk of recurrence. Technology appraisal guidance [TA553]Published: 19 December 2018
13. CADTH. Keytruda for Melanoma Adjuvant Treatment. Available at <https://cadth.ca/keytruda-melanoma-adjuvant-treatment-details>

**NatJus Responsável:** RS - Rio Grande do Sul

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** Segundo laudo médico, a paciente apresenta diagnóstico de melanoma maligno, realizado em setembro de 2021. Importante considerar que existem laudos médicos descrevendo estágio IIIB (Evento 1, LAUDO7, Página 2; Evento 8, LAUDO2, Página 1), enquanto outro laudo descreve estágio II (Evento 16, LAUDO2, Página 1). Nesse contexto, pleiteia tratamento adjuvante com o fármaco pembrolizumabe.

Cânceres de pele podem ser divididos em melanoma e não melanoma. Os melanomas representam 3% dos casos de câncer de pele no Brasil. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que tenham ocorrido 8.450 novos casos de melanoma no Brasil no ano de 2020 (1). Originam-se dos melanócitos, que são células produtoras de melanina. Aparecem em diferentes partes do corpo, na forma de manchas, pintas ou sinais e exibem alta probabilidade de disseminação para outros órgãos e tecidos (metástase) (2).

O diagnóstico precoce, quando a lesão ainda é pequena e localizada, torna possível a ressecção cirúrgica, o que oferece um melhor prognóstico, muitas vezes curativo (2). O número de linfonodos acometidos é o fator prognóstico mais importante para pacientes com metástases linfonodais (3). Para os com doença avançada, as principais variáveis de significado prognóstico são número de metástases locais e sítio de acometimento das metástases (2). A detecção tardia, quando já são observadas metástases (estágio IV), leva a um pior prognóstico,

uma vez em que são praticamente incuráveis, com sobrevida estimada entre 6 a 9 meses (3,4).